

(C) WPI/Derwent

AN - 1982-31657E [25]

A - [001] 013 04- 070 231 239 240 244 245 252 255 256 52- 525 53& 55& 56&
62& 645 720

CPY - FREN

DC - A96 B05

DR - 1842-U 1858-U

FS - CPI

IC - A61K9/48 ; A61K31/12 ; A61K37/54

KS - 0231 1980 1985 1986 2007 2766 2837 2847 3199 3201 3202

MC - A11-B05 A12-V01 B04-B01B B04-B01C B04-B02C B04-B04A B04-C02 B12-M11

M1 - [02] M423 M431 M782 M903 V772 V780

- [03] M423 M431 M782 M903 V802 V814 V815

- [05] H4 H401 H481 H5 H521 H8 M280 M311 M312 M313 M321 M342 M383 M391
M423 M430 M781 M903 R031 R051 V0 V713- [06] H4 H401 H481 H7 H713 H721 M210 M212 M272 M281 M320 M423 M430 M510
M520 M530 M540 M781 M903 M910 R031 R051 V0 V743

- [07] M423 M430 M781 M903 R031 R051 V735 V751 V752

M2 - [01] G018 G100 H5 H542 H7 H721 H722 H723 H8 K0 L9 L951 M210 M211 M215
M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M282 M320 M414 M431 M510 M520
M531 M540 M782 M903 R031 R051 V801

M6 - [04] M903 R023 R031 R051 R280 R308

PA - (FREN) FREUND SANGYO KK

PN - JP57042616 A 19820310 DW198216 011pp

PR - JP19800118135 19800827

XIC - A61K-009/48 ; A61K-031/12 ; A61K-037/54

AB - J57042616 Ubiquinone prepn. is claimed obtd. by dispersing or
dissolving ubiquinone in oil and encapsulating the soln. or
dispersion. Oral ubiquinone prepn. is claimed contg. the capsule and
digestive enzyme.- The prepn. has improved absorption properties, and shows high blood
concn. Enzymes improve absorption.- Oils used are fat-and-oil, lipid, wax, mineral oil, essential oil,
etc., and partic. rapeseed oil, cotton seed oil, soybean oil.Peppermint oil and spearmint oil are pref. since they have high
solubilities for ubiquinone. Encapsulation is conducted by charging
the soln. or dispersion in sheath capsule, soft capsule or seamless
mini capsule or microcapsule. The oral ubiquinone prepn. contg. the
capsule and enzyme, can be prepd. by coating the capsule contg.
ubiquinone, with enzyme, or by charging seamless mini capsule or
microcapsule together with powdered enzyme in hard capsule. Digestive
enzymes are e.g. pepsine, trypsin, amylase, lipase, etc.IW - UBIQUINONE PREPARATION IMPROVE ABSORB PROPERTIES DISPERSE DISSOLVE OIL
ENCAPSULATE OPTION INCORPORATE DIGEST ENZYMEIKW - UBIQUINONE PREPARATION IMPROVE ABSORB PROPERTIES DISPERSE DISSOLVE
OIL
ENCAPSULATE OPTION INCORPORATE DIGEST ENZYME

NC - 001

OPD - 1980-08-27

ORD - 1982-03-10

PAW - (FREN) FREUND SANGYO KK

TI - Ubiquinone prepn. with improved absorption properties - by dispersing
or dissolving in oil and encapsulating, opt. incorporating digestive
enzymes

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-42616

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/48
A 61 K 31/12
37/54

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)3月10日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑭ 吸收改善ユビキノン製剤

⑮ 特 願 昭55-118135

⑯ 出 願 昭55(1980)8月27日

⑰ 発明者 本山示

東京都新宿区高田馬場2丁目14

番2号フロイント産業株式会社

内

⑰ 発明者 佐藤哲

東京都新宿区高田馬場2丁目14

番2号フロイント産業株式会社

内

⑰ 発明者 梅田誠一

東京都新宿区高田馬場2丁目14

番2号フロイント産業株式会社

内

⑰ 発明者 八隅普恒

東京都新宿区高田馬場2丁目14

番2号フロイント産業株式会社

内

⑰ 出願人 フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14

番2号

⑰ 代理人 弁理士 堀正雄

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称 吸收改善ユビキノン製剤

2. 特許請求の範囲

- 1 ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化してなる吸收改善ユビキノン製剤。
- 2 カプセルの粒径が3mm以下である特許請求の範囲第1項記載の吸收改善ユビキノン製剤。
- 3 ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸收改善ユビキノン製剤。

3. 発明の詳細を説明

本第1及第2発明は吸收の改善された経口ユビキノン製剤に関する。更に詳しくは第1発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸收の改善された経口ユビキノン製剤に関する、第2発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸收の改善された経口ユビキノン製剤に関する。

上記のアブラ類とは油脂、脂質(リボイト)、蠟、奶油、若しくは精油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類には多くの植物油(クリセライト)、植物精油、運動パラフィンの如く常温にて液状のものが含まれるが、又蠟、ラード、ヘクトの如く常温にて固体のものも含まれる。本発明の製造面及び該製剤中のユビキノンの消化管内における吸收の面から上記のアブラ類は常温で液状のものが好ましい。本発明者は常温で液状の

カルボンがユビキノンを特によく溶解することを見出した。

カルボンはシンケイ科の植物より抽出されるスペアミント油及びペパーミント油中に d - カルボンとして存在し、又セリ科の植物より抽出されるキヤラウエ油中に d - カルボンとして存在する。カルボンの化学式は $C_{10}H_{16}O$ 、淡黄色または無色の液体で、スペアミント油の様な匂いを有する。比重が 0.960 (25/25°C)、沸点が 230°C、引火点 92°C、アルコール、エーテル、クロロホルムに溶ける。水に不溶である。カルボンが本第1及第2発明の分散媒として特に好ましいがその理由は、カルボンがユビキノンに対して大きな溶解度を有するからである。カルボンを含有するペパーミント油、スペアミント油等の精油もユビキノンをよく溶かすので好ましい分散媒である。

前述の「ユビキノンをアブラ類に分散せしめたもの」とはユビキノンをアブラ類に分子^状及び/又は微粒状に分散せしめたものを意味する。

配慮する要がある。具体的にはユビキノンをアブラ類に分散せしめ、これをカプセル化したものの表面に酵素群をコーティングしてもよいし、又更にその表面をコーティングしても良い。又ユビキノンをアブラ類に分散せしめ、これをシームレスミニカプセルやマイクロカプセルとし、このカプセルと酵素群の粉末剤をハードゼラチンカプセル(鞘カプセル)に混合して充填して製造することも出来る。

なお前記の消化酵素とは、消化管中において食品を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン、トリプシン、アミラーゼ、リバーゼ等がその代表的なものである。消化酵素を含有する消化液は胃、脾、腸から分泌されるが最も強力なのは脾液である。一般に消化酵素はこれを製造する起源別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なお前記の消化酵素を含む酵素群の代表的な薬剤は動物性酵素のパンクレアチンであり、これは本第2発明の「消化酵素を含む酵素群」として最も好ましいもの

この分散に関して、ユビキノンの消化管内における吸収の面からは分子状に分散(即ち溶解したもの)が好ましい。なお常温でアブラ類に対しユビキノンの分散が遅い場合には加温すると速かに溶解する。この場合温度が常温迄低下すると溶解したユビキノンの一部が微粒状に析出することがあるがさしつかえない。

上記のカプセル化とは通常の鞘カプセル、ソフトカプセル又はシームレスミニカプセルに匹敵することを意味する。その場合カプセルの材料にはゼラチンを主体としたもの他水溶性高分子物質を主体としたものも使用出来る。又このカプセル化にはマイクロカプセル化も含まれる。

又上記の「各製剤単位に組み込み」の意味はカプセルと酵素群とを各製剤単位(製剤が錠剤であればその各錠剤が製剤単位であり、製剤がカプセル剤であればその各カプセルが製剤単位である。)中に併存することである。但しユビキノン自身と酵素群とを直接接触させない様に

である。パンクレアチンにはアミラーゼ、プロテアーゼ、リバーゼ等の酵素が含まれる。

本第1及び第2発明の目的は、消化管内において特に吸収の良好な、バイオアベイラビリティの高い、血中濃度曲線下面積(AUC)の大きな、新規のユビキノン製剤を提供するにある。

本第1発明の効果は後に説明する実施例で明らかにあり、内服した場合にAUCが大きく、ユビキノンのバイオアベイラビリティを著しく高める点にある。本第2発明の場合その効果は本第1発明の薬剤に消化酵素を含む酵素群を併存させることにより、その効果を一層確実に高める点にある。

本第1及び第2発明のこの様な効果が如何なる理由にもとづいてもたらされるかは必ずしも明らかでないが、その理由を次に述べる様に考えることが出来る。

一般に水に難溶性の薬剤が消化管内等から体内に吸収される場合、結晶物質で多形のある場合融点の最も低い形のものが速かに吸収され、

又結晶状態のものより無定形 (amorphous) のものが吸収されやすいことは既知の事実である。又この場合薬剤の粒はこまかい程吸収が容易で理想的には分子分散しているのが最も好ましいと考えられている。

ユビキノンは水に不溶であるから、消化管内等からの吸収を良くする為には、上記の考え方によつた製剤とするのが望ましい。本発明者等は既にこの考え方によつて吸収の良好なユビデカレノン (ユビキノンの一種) 製剤を製造する方法につき 2~3 の発明をしている。これらの発明は既に本出願人から特願昭54-75774、特願昭55-70104として出願されている。

一方、最近ユビキノンに関連して、2つの特許出願が開示されている。即ち、特開昭52-136912 及び特開昭52-136911である。前者は、常温で固体のイソブレノイド側鎖を有する薬剤 (CoQ₁₀はこれに属する) にその薬剤以上の融点を有する高級脂肪酸エステルを配合した薬剤に関し、薬剤の偏在化防止効果を目的

取 (溶解) 及び / 又は微粒状に分散する為と考えられる。実際にはユビキノンを分散したアブラ類が腸管内において胆汁や腸液等の作用により乳化され、コロイド状となり、ユビキノンの吸収を促進するものと考えられる。

なお、従来から薬剤を油に溶解又は分散させると薬剤の吸収が助長されるという考えがあり、その様な製剤が市販されて来た。然しながらこの様な製剤は一部の薬剤にのみ適用されているに過ぎない。又最近公開された特開昭54-98318には「吸収困難な医薬の経腸的に高度に吸収可能な製剤及びその製法」なる名称の発明が開示されている。この発明は実質的にホルモン剤にのみ関するもので、長鎖脂肪酸の部分グリセリド中に溶解又は微結晶懸濁されていることを特徴とした製剤であつて、薬剤一般について長鎖脂肪酸の部分グリセリド中に分散せると高度に吸収可能な製剤が得られることを示しているのではない。従つてユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化してなる吸

とするもので、薬剤の吸収改善とは関係がない。後者はユビデカレノンに特定量のハイドロキシプロビルセルロース (H P C) を配合し常法の製剤手段によりつくられる固形製剤である。従つて、この発明はユビデカレノンの吸収と関係があるとしても、水中への微粒子分散性を良好にするもので本第1及び第2発明とは全く異なる発明である。

本発明者等は最近ユビキノンをアブラ類に分子状分散及び又は微粒状に分散せしめたものをカプセル化した製剤が経口投与後のAUCが著しく大きく上記の出願の発明と同等又はそれ以上にバイオアベイラビリティの高いものであることを見出し、且該カプセルの粒径を3μ以下とすると、その効果が更に著しく現れることを見出し本第1発明に到達した。

本第1発明の製剤が高いバイオアベイラビリティを示す理由は、ユビキノンがアブラ類と親和性が高い為にユビキノンをアブラ類と混和すると容易にアブラ類中にユビキノンが分子状分

取改善ユビキノン製剤は、先行技術を基にして容易に発明し得るものではない。何故なら、なる程上記の如き公知の事実から示唆される点をきにしもあらずかも知れない。然しながら、無数にある薬剤中からユビキノンを選びその効果を確認することは容易でない。又その効果が著しくあるから少くとも本第1発明の特許性が否定されることはある得ない。

更に本第1発明においてカプセルの粒径を3μ以下にした場合本第1発明の効果が特に優れていることは誠に驚くべきことである。この事実は如何なる理論にもとづくのかその解明必ずしも容易ではない。然しながら次に述べる様比較的に簡単に理解することが出来る。

即ち、アブラ類は一般に表面張力が大きく消化管内に最終的に乳化する為には機械的に細分化することが必要である。この為に経口投与された油は胃及び腸において胃又は腸による攪拌作用を受けて細分化される。然しながらこの攪拌作用は機械による攪拌に比してきはめて弱い。

その為、食用の油でもこれをやゝまとまつた脂そのまゝ経口投与すると、余り消化されずに糞中に排泄されることがしばしばみられる。従つて油剤を分散したアブラ類を微小カプセルに充填した製剤を用いれば、予備的にアブラ類を微細したこととなり、胃及び腸における攪拌作用が弱くても、最終的な乳化に著しく貢献するものと考えられる。本発明者等は実際に粒径3μ以下のカプセルを用いた場合特に効果があることを見出した。

なお同一置の油について、その粒子の径が小さくなるにつれ、その表面積が加速度的に増加し消化され易くなることからも上記の推論は容易に理解される。

本第2発明の製剤では消化酵素を含む酵素群が併存する為にアブラ類の乳化が更に促進される結果、第1発明以上に高いバイオアベイラビリティを示すものと考えられる。

ユビキノンはコエンザイムQ (Coenzym Q, CoQ) とよばれ、ビタミンE作用をもち、植物

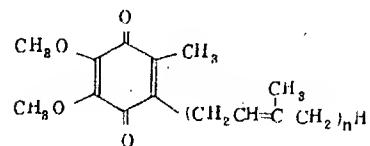
ケミファ)、ウデキノンカプセル (東邦薬品) 他など多数あるが、いずれも粉末あるいは結晶のまゝ賦形剤に混合もしくは低沸点有機溶剤に溶解し、これを賦形剤に吸着せしめた製剤である。

次に本発明の製造法につきその概要を説明する。

ユビキノンをアブラ類例えは食用油に加えて攪拌し分散せしめる。アブラ類が例えはラードの如く常温で固体の場合には、加温して液状でユビキノンを加えて攪拌して分散する。次に、かようにして調製した分散系を常法のソフトカプセル法やマイクロカプセル法等によりカプセル化して本第1発明の製剤を製造する。

シームレスカプセルに充填するには、例えは第1図に示めすオランダ製のクローベックススマートカプセル被覆機 (大阪市大淀区大神南7-1-10天六阪急ビル 株式会社ミコチュアートレイディング社 GLOBEX INTERNATIONAL LIMITED 製) にかけ、被覆液としてゼラチン水

油脂、豆類、魚肉、卵などに存在する。CoQとして表現する場合は単位イソブレノイド鎖の個数nをつけ CoQ_n とする。その化学構造式は次の通りである。



(但し $n = 1 \sim 10$)

CoQ_n はnの多いものは大体橙黄色の結晶または粉末で、少ないものは橙黄色の液体である。水にはほとんど不溶で無極性溶媒に溶ける。

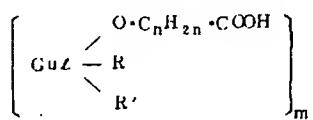
一般には CoQ_{10} (ユビデカレノン) が医薬品に用いられ、虚血性心疾患など狭心症の改善に有効な薬剤で、融点約48℃でベンゼン、クロロホルムにきわめて溶けにくく、水、メタノールには殆んど溶けない。普通硬カプセル剤、錠剤、顆粒剤として経口投与される。市販品としては、ノイキノンカプセル錠 (商品名: エーザイ)、イノキテンカプセル錠 (商品名: 日本

薬液)を使用する。充填の操作を第1図によつて説明すると、先づ上記のクローベックスカプセル被覆機に上記の分散系 (ユビキノンをアブラ類に分散した液) と加熱したゼラチンの水溶液を仕込み、脈動ポンプ(4)とバーチカル(6)をシンクロナイズ (synchronize) して、分散液を内包した球状ゼラチンカプセルを冷却油(5)中に落す。該カプセルの殻を構成するゼラチンは冷却されて固化する。カプセルは循環する油と共に筒(8)の上に運搬され、この筒で油が分離された後カプセル受器(9)に集まる。なお分散系の分散媒がヘソトやラードの如き固体の場合は分散系を加温して液状として上記と同じ処理をする。

なお上記の如くカプセル化する場合カプセルの素材としてはゼラチン以外の高分子物質を使用することも出来る。例えはヒドロキシプロピルメチルセロース、ブルラン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセロース、ポリビニールアルコール、ポリビニールビロリドン及びカヤイン、セルローズアセテートフタレート、エチ

ルセルローズ、ヒドロキシプロビルセルローズフタレート、オイドリジットE(西独ロームファーマ社製)、MPP(田辺製薬製)、AEA(三共製)等の医薬品のコーティング被覆剤が利用出来る。

上記の如く製造された本発明の薬剤をそのまま経口投与してその効力を發揮させることも出来るが、更に消化酵素を含有する酵素群をコーティングしその外面を腸溶コーティングしてその効力を更に高めることが出来る。腸溶性コーティングに使用する腸溶性物質としては一般的の腸溶性物質、即ち、多酸基高分子物質が挙げられる。特に多酸基セルローズ誘導体が適している。例えば、ハイドロオキシプロビルメチルセルローズフタレート(HPMCP)、セルローズアセテートフタレート(CAP)及び一般式



ノクアクリル酸共重合体(MPM-05)等のビニル類で重合した遊離カルボキシ基を有する多酸基高分子物質が用いられる。

本第2発明の製剤を製造するには、例えば上記第1発明と同様にコビデカルノンをアブラ類に分散した分散系をカプセル化したカプセルの表面に前記した如く消化酵素を含む酵素群をコーティングするか又は該カプセルをリバーゼを含む酵素群と共に他のカプセルに充填して製剤する。上記の消化酵素を含む酵素群には、前述の通りパンクレアチンが好適である。

本第1及び第2発明に使用するアブラ類については既に述べたが、更に具体的に例示すると次の通りである。

植物油脂としてはゴマ油、菜種油、緑茶油、大豆油、シバキ油、オリーブ油、ヤシ油、バーム油。植物精油としては、キヤラウエ油、ケイ皮油、シンナモン油、スペアミント油、ベバーミント油、シソ油、ユーカリ油。動物油脂としては魚油、牛脂、豚脂、羊脂。脂質(リボイド)

(式中GuLは $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ なるセルローズの無水グルコース単位骨格を示し、nは1~5の整数、R, R'は同じでも異なつてもよくエーテル基、エステル基又は-OH基を示す)で表わされるカルボキシアルキルセルローズ誘導体等である。

上記のエーテル基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ハイドロプロポキシ基等の如くグルコース単位骨格とエーテル結合する基を意味する。又エステル基とはホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等の如くグルコース単位骨格とエステル結合する基を意味する。従つて上記の一般式で表わされるカルボキシアルキルセルローズ誘導体には、カルボキシエチルセルロースアセテート、カルボキシエチルヒドロキシプロビルセルロースアセテート、カルボキシメチルエチルセルローズ、カルボキシプロビルメチルセルローズ等が含まれる。

この他腸溶性物質としては、オイドラジット(Eudragit)L又はS、メチルアクリレート。

としては中性脂肪、リン脂質、糖脂質、ロウ、ステロイド、カロチノイド、テルペン類である。既に述べた通りこれらアブラ類の中でカルボンはユビキノンを特に良く溶解し、常温で同重量溶解する性質があるので特に好ましいアブラ類である。又カルボンを含有するベバーミント油及びスペアミント油等の精油もユビキノンを良く溶解するので本発明に好ましいアブラ類である。更にホホバ油もユビキノンを良く溶解するので好適なアブラ類である。

次に実施例並にその実施例についての試験結果等を説明しほ第1及び第2発明とその効果を具体的に明らかにする。

実施例 1

CoQ_{10} (ユビデカレノン) 粉末 1.0% を精製大豆油 1.50% と γ -カルボン 1.00% の混合液に溶解した。別にゼラチン 1.00%、アラビアゴム末 3.5% を精製水に加温しながら徐々に溶解しゼラチン溶液を調製した。以上 2 種類の液を第 1 図に示すグローベックス・マーク II カブセル被覆機に仕込み同機によつて粒径 1 mm のシームレスミニカブセルを得た。このカブセル中の CoQ_{10} の含量は 5 重量% であつた。

実施例 2

実施例 1 で製造した CoQ_{10} を含んだ粒径 1 mm の球状カブセルを核（芯物質）として遠心流動型コーティング造粒装置（フロイント産業株式会社製）を用いてバンクレアチンを仕込量に対して 3.0 重量% 表面に被覆した後、更にその上に腸溶性コーティングを行なつた。この際の腸溶性コーティング液の処方はカルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）18 部、トリアセチル 0.8 部、塩化メチレン 45.2 部、エタノール 4.6 部（部は

溶液 9.2 部に溶解させたものを調製した（処方 2）。

上記処方 1 と処方 2 の液を 9.5 対 5 の割（容積比）で混合したものとカブセル用基剤として平板法に従つて約 0.6 mm のゼラチンシートを製造した。このシートの凹みの中に先に調製した CoQ_{10} の溶液 2.50% を注ぎ入れ、この上に別のゼラチンシートをのせわくをかけ、圧搾機にかけて径約 8 mm の軟カブセルを製造した。この 1 カブセル中には CoQ_{10} が約 1.0 mg 含まれていた。

実施例 5

CoQ_{10} 粉末 1.0% を γ -カルボン 1.00%、精製大豆油 1.50% の混合液に溶解した。この溶液と実施例 1 に使用したものと同じゼラチン水溶液を約 4.0 ℃ に保ちつつ、グローベックスマーク II カブセル被覆機にかけ、粒径 2.8 mm の球状シームレスミニカブセルを製造した。この製剤には CoQ_{10} が 5 重量% 含まれていた。

以上の実施例の効力を判定する為に、これら

重量部を意味する。以下の記載においても同様) で、仕込量に対して CMEC を約 2.0 重量% とした。得られた製剤は局方崩壊試験法、腸溶性製剤に適合し、かつ経時的变化の少ないものであつた。この製剤の CoQ_{10} の含量は 2.5 重量% であつた。

実施例 3

実施例 1 で製造した CoQ_{10} を含んだ球状カブセルに、別に遠心流動型コーティング造粒装置（フロイント産業株式会社製）を用いて約 1 mm の粒径に造粒したバンクレアチン球型顆粒を混合し、硬カブセルに 2.00 mg 充填した。この製剤 1 カブセル中には CoQ_{10} が約 5 mg 含まれていた。

実施例 4

CoQ_{10} 粉末 1.0% を精製大豆油 1.50% と γ -カルボン 1.00% の混合液に溶解した。別にゼラチン 4.5 部、グリセリン 5 部、精製水 5.0 部を加温しながら溶解した（処方 1）。更にメチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体（MPM-05）8 部を 3 重量% 炭酸ナトリウム水

の実施例を使用してビーグル犬に CoQ_{10} として 1.00 mg/kg/日で 5 日間連続経口投与し、最終投与後の血中濃度を経時的に測定した。対照には対照 1 として CoQ_{10} 原末を用いた。又対照 2 として特開昭 52-136911 の実施例 5 に記載された方法に従い、 CoQ_{10} 3% とヒドロキシプロピルセルロース（HPC）3% をエタノール 30% に溶解し、これを乳糖 9.4% に吸着させ、次いで 2.0、メッシュのスクリーンで造粒し 5.0 ℃ で 3 時間乾燥したものを使用した。結果を次の第 1 表及び第 2 図に示した。

第 1 表

最終投与後の経過時間 (hr)

ICに対するCoQ₁₀の血中濃度

(μg/ml)

経過時間	0	2	4	6	8	12	24
実施例 1	0.964	1.982	2.899	2.521	2.912	2.625	1.918
実施例 2	0.811	2.541	4.695	4.502	4.201	3.917	2.042
実施例 3	0.971	2.802	4.561	4.290	4.111	3.853	2.984
実施例 4	0.955	1.592	3.202	2.091	2.176	1.502	1.031
実施例 5	0.969	1.804	3.651	3.401	2.633	2.409	1.657
対 照 1	0.305	0.494	0.471	0.435	0.419	0.475	0.291
対 照 2	0.998	1.126	2.156	2.090	0.881	0.750	0.800

実施例 6

CoQ₁₀粉末10%を精製綿実油200%と精製ケイ皮油50%IC溶解した。この溶液及び実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を約40°Cに保ちつつ、グローベックス・マークIIカプセル被覆機にかけ、粒径2.0mmの球状シームレスミニカプセルを製造した。このカプセルにはCoQ₁₀が約5重量%含まれていた。

と実施例4においても約1.4倍の差が認められた。実施例1と実施例5の間にはAUCに有意差は認められない。

実施例群の1, 4及び5は同一処方を用いた、異なる粒径の製剤についてのCoQ₁₀の吸収試験である。従つてこれらの間の有意な差はカプセルの粒径及び同一体積における表面積の差が吸収の良否に関与したものと考えられる。

従来よりのソフトカプセルの製法である平板法やロータリー法では、型の出来る実用範囲より、通常7~8mm位の粒径のものが多く、従つて製品も殆んどがこの大きさのものであつた。実施例に明記した通り、滴下法であるシームレスカプセル法や近年発達して来たマイクロカプセル法を利用する事により粒径3mm以下のカプセルも容易につくることが出来る。

次に、実施例の1及び2, 3においてその血中濃度曲線から明らかに有意な差が認められる。またAUCにおいても実施例1と実施例2で第2表に示す様に約1.4倍の差が認められる。

実施例 7

CoQ₁₀粉末10%を精製ホホバ油100%と精製ゴマ油150%IC溶解した。この溶液及び実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を約40°Cに保ちつつ、グローベックス・マークIIカプセル被覆機にかけ、粒径1.5mmの球状シームレスミニカプセルを製造した。このカプセルにはCoQ₁₀が約5重量%含まれていた。更にこのCoQ₁₀を含む球状シームレスカプセルを実施例3で製造したパンクレアチン顆粒を混合し、硬カプセルにその200mgを充填した。この1カプセル中にはCoQ₁₀は約5mg含まれていた。

第2図の血中濃度曲線から明らかに本発明の実施例群が対照よりAUC(血中濃度曲線下面積)が大なることが認められる。また、実施例群の中においても、後に示す第2表に示すAUCで、粒径の異なる実施例1(粒径1mm)と実施例4(粒径約8mm)において約1.5倍の差が認められた。また、実施例5(粒径2.8mm)

実施例1と実施例2との有意差は酵素群の添加の有無によりもたらされるものであり、これは酵素群が腸管内においてCoQ₁₀の吸収を促進する作用がある結果と考えられる。

第 2 表

血中濃度曲線下面積

AUC

実施例 1	122.2
実施例 2	173.4
実施例 3	171.7
実施例 4	82.8
実施例 5	113.2
対 照 1	19.5
対 照 2	49.8

4. 図面の簡単な説明

第1図はクローベックスマークIIカプセル被覆機を使用しシームレスミニカプセルを製造する説明図である。

1…充填物(液体)

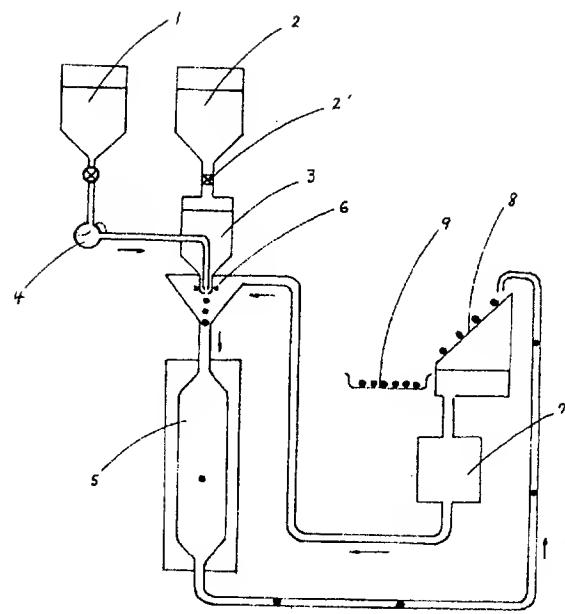
2…ゼラチン溶液 2'…自動封筒弁

第 1 図

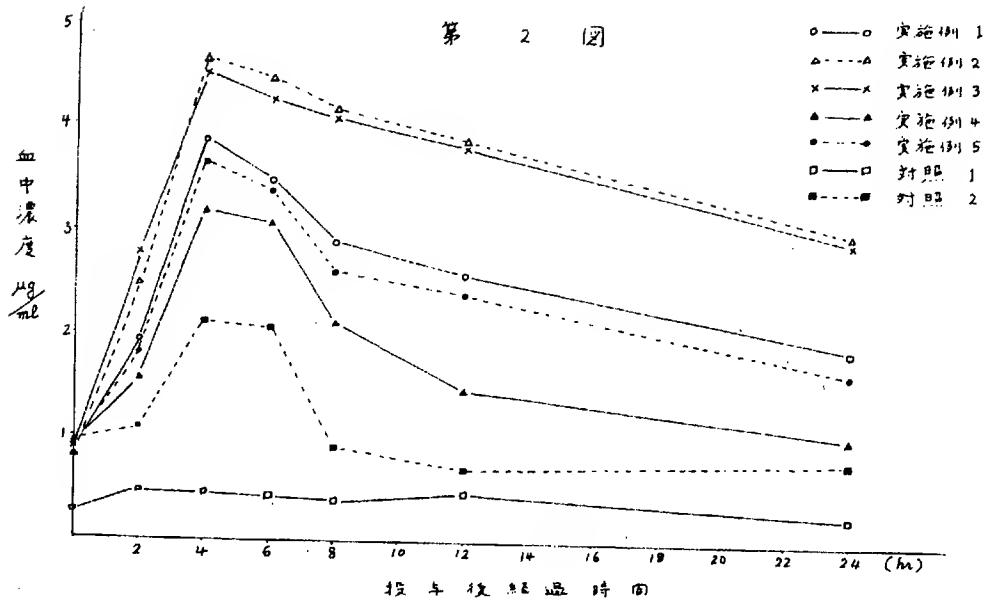
3 … ゼラチン溶液 4 … 脈動ポンプ
 5 … 冷却油 6 … パルプ
 7 … 冷却装置、沪過器及びポンプ
 8 … 篩 9 … カプセル受器

第 2 図は実施例 1 ~ 5 及び対照 1 ~ 2 をビーグル犬に投与した後の CoQ_{10} の血中濃度の経過を示すグラフである。

代理人 弁理士 堀 正 勝



第 2 図



手続補正書(自発)

昭和56年1月15日

第1頁の続き

②発明者 須藤恵美子

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

②発明者 辻野拓一

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第118135号

2. 発明の名称

吸収改善ユビキノン製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
東京都新宿区高田馬場2-14-2
フロイント産業株式会社

4. 代理人 テ164

東京都中野区中央5-9-11
(7353) 井理士 堀 正雄
電話 03-381-0496

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」

手続補正書(自発)

昭和56年4月20日

6. 補正の内容

(1) 明細書第2頁4~5行目の「粒径3mm以下
の」を削除する。

特許庁長官殿

(2) 同第8頁9行目の「更にホホバ油も」を
「更にスクアレン、スクアラン及びホホバ油も」
と補正する。

1. 事件の表示

昭和55年特許願第118135号

(3) 同第21頁7行目の「250g」を「250mg」
と補正する。

2. 発明の名称 吸収改善ユビキノン製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
東京都新宿区高田馬場2-14-2
フロイント産業株式会社

4. 代理人 テ164

東京都中野区中央5-9-11
(7353) 井理士 堀 正雄
電話 03-381-0496

5. 補正の対象

明細書及び図面

6. 補正の内容

「特許請求の範囲」を別紙の通り補正する。
「発明の詳細な説明」については次の通り補正する。

(1) 明細書第2頁4~5行目の

「これをカプセルに充填して…」を
「これを粒径3mm以下のカプセルに充填して…」と補正する（註：この補正是昭和36年1月15日付の同じ箇所の補正を出願時の姿に戻すものである）。

(2) 明細書第6頁5~6行目の

「血中濃度曲線下面積(AUC)の大きさ、新規の…」を

「血中濃度曲線下面積(AUC)の大きさ且リンバ管吸収のよい、新規の…」と補正する。

(3) 明細書第7頁5行目の

「と考えられている。」を

「と考えられている。なお、リンバ管への吸収は消化管より移行して行われると言われている。薬剤がリンバ管に移行すると、血中に移行した

「実施例6」と補正する。

02 明細書第24頁19行目の「実施例4」を
「比較例1」と補正する。

03 明細書第24頁20行目の「実施例5」を
「実施例4」と補正する。

04 明細書第25頁1行目の「実施例4」を
「比較例1」と補正する。又同2行目の
「実施例5」を「実施例4」と補正する。

05 明細書第25頁4行目の
「実施例群の1、4及び5は…」を
「実施例の1、4及び比較例1は…」
と補正する。

06 明細書第26頁の第2表における左欄の
「実施例4」を「比較例1」と補正する。

07 同じく第2表における左欄の
「実施例5」を「実施例4」と補正する。

ものと異なり、門脈を経由して肝臓に送られる
ことがないので肝臓で代謝を受けることがなく
有利である。」と補正する。

(4) 明細書第10頁10行目の

「場合本第1発明の」を削除する。

(5) 明細書第13頁12~13行目の

「常法のソフトカプセル法や」を
「次に述べるシームレスカプセル法や通常の」
と補正する。

(6) 明細書第20頁14行目の「実施例4」を

「比較例1」と補正する。

(7) 明細書第21頁12行目の「実施例5」を
「実施例4」と補正する。(8) 明細書第23頁の第1表の最左欄の
「実施例4」を「比較例1」と補正する。(9) 同じ第1表最左欄の「実施例5」を
「実施例4」と補正する。(10) 明細書第23頁の下から8行目の
「実施例6」を「実施例5」と補正する。

(11) 明細書第24頁1行目の「実施例7」を

「図面の簡単な説明」について次の通り補正する。

明細書第27頁5行目の「実施例1~5及び」
を「実施例1~4、比較例1及び」と補正す
る。

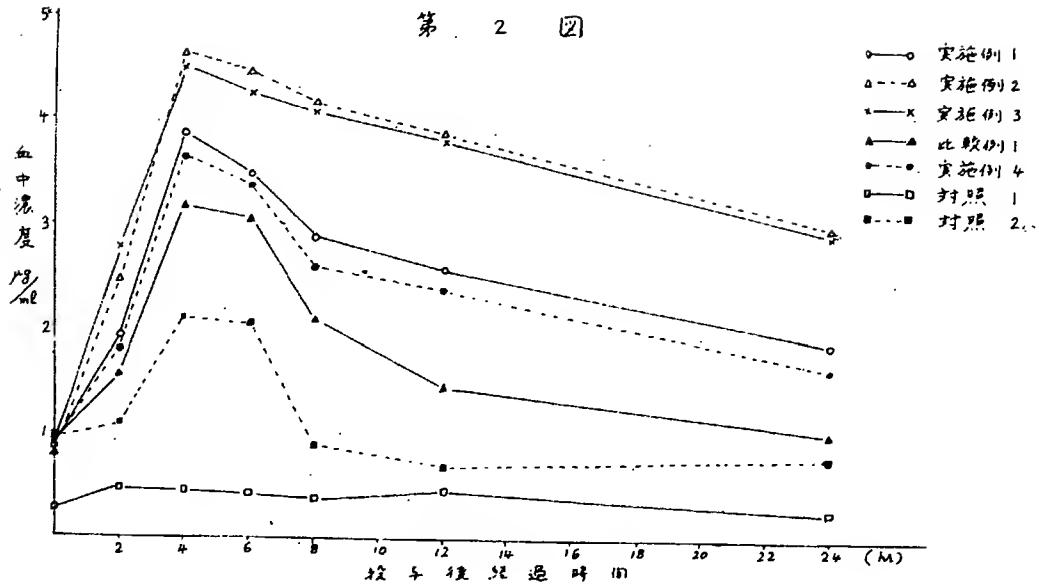
図面については第2図を別紙の図面の通り補
正する。

特許請求の範囲

1. エビキノンをアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下にカプセル化してある吸収改善エビキノン製剤。

2. エビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組込みてある吸収改善エビキノン製剤。

第 2 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)